MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr VIGAMOX*

Solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacine

0,5 % p/v de moxifloxacine (sous forme de chlorhydrate de moxifloxacine)^

Stérile

Antibactérien (ophtalmique)

Alcon Canada Inc.
2665 boul. Meadowpine
Mississauga, Ontario
L5N 8C7
www.alcon.ca

Date de préparation:
4 mai 2004

Date de révision:
20 juillet 2015

N° de contrôle de soumission: 183976

*marque de commerce de Novartis
^ utilisée par Alcon sous licence de Bayer Intellectual Property GmbH

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

VIGAMOX*

Solution ophtalmique de chlorhydrate de moxifloxacine

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La moxifloxacine est une fluoroquinolone synthétique antibactérienne, active *in vitro* contre une large gamme de pathogènes oculaires Gram-positifs et Gram-négatifs, de micro-organismes atypiques et d'anaérobies.

L'action antibactérienne de la moxifloxacine résulte de l'inhibition de la topoisomérase II (ADN-gyrase) et de la topoisomérase IV. L'ADN-gyrase est une enzyme essentielle qui intervient dans la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien. La topoisomérase IV est une enzyme qui joue un rôle clé dans la partition de l'ADN chromosomique lors de la division des cellules bactériennes (voir MICROBIOLOGIE).

Pharmacocinétique / pharmacodynamie: Après l'administration topique de la solution ophtalmique VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine), de la moxifloxacine passe dans la circulation générale. On a mesuré la concentration de moxifloxacine dans le plasma chez 21 sujets adultes (hommes et femmes) recevant aux 8 heures une dose topique bilatérale de solution VIGAMOX*, pour un total de 13 doses. Les C_{max} et ASC moyennes en régime stationnaire étaient de 2,7 ng/mL et de 41,9 ng·h/mL, respectivement. Ces paramètres d'exposition générale étaient au minimum 1 600 et 1 000 fois plus faibles que les C_{max} et ASC moyennes mesurées après des doses orales thérapeutiques de 400 mg de moxifloxacine. La demi-vie de la moxifloxacine dans le plasma était estimée à 13 heures. La moxifloxacine est largement distribuée dans l'organisme et est excrétée inchangée dans les fèces ou dans l'urine ou sous la forme de glycuroconjugués ou de sulfoconjugués.

On a étudié la concentration dans le film lacrymal chez 31 volontaires adultes en bonne santé (hommes et femmes), auxquels on a administré aux 8 heures 1 goutte de solution VIGAMOX* dans les deux yeux, pour un total de 10 doses. Les concentrations moyennes dans les larmes 5 minutes après la première et la dernière doses topiques étaient de 46,0 µg/mL et 55,2 µg/mL, respectivement. Ensuite, la concentration diminuait rapidement de façon biphasique, la moyenne se plaçant entre 1 et 4 µg/mL durant la période de prélèvement de 1 à 8 heures. Les jours 2 à 4, la concentration moyenne dans les larmes le matin, avant la première dose, dépassait 4 µg/mL. Les études menées chez l'animal indiquent une pénétration dans la conjonctive et les tissus oculaires, avec fixation prolongée à la mélanine.

INDICATIONS ET UTILISATIONS

La solution ophtalmique VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine) est indiquée pour le traitement de la conjonctivite bactérienne causée par des souches sensibles des organismes suivants chez les patients à partir de 1 an:

Aérobies Gram-positifs
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus, groupe *viridans*

Aérobies Gram-négatifs
Espèces *Acinetobacter*
Haemophilus influenzae

CONTRE-INDICATIONS

La solution ophtalmique VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine) est contre indiquée chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la moxifloxacine, à d'autres quinolones ou à tout composant du médicament (voir INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES).

MISES EN GARDE

Utilisation oculaire uniquement

La solution ophtalmique VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine) n'est pas destinée à l'injection dans l'œil.

La solution VIGAMOX* ne devrait pas être injectée sous la conjonctive ni ne devrait être introduite directement dans la chambre antérieure de l'œil.

On a signalé, chez des patients recevant des quinolones par voie générale, des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves, occasionnellement fatales, parfois après la première dose. Certaines réactions s'accompagnaient d'un collapsus cardio-vasculaire, d'une perte de conscience, d'un œdème angioneurotique (y compris œdème laryngé, pharyngé ou facial), l'obstruction des voies aériennes, une dyspnée, de l'urticaire et des démangeaisons. S'il se produit une réaction allergique à la moxifloxacine, arrêter le médicament. Les réactions d'hypersensibilité aiguës graves peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiat. Il faut administrer de l'oxygène et maintenir la perméabilité des voies aériennes selon les indications cliniques.

Des réactions graves, parfois mortelles, certaines dues à l'hypersensibilité, d'autres à une étiologie incertaine, ont été signalées avec tous les antibiotiques oraux. Ces réactions, qui peuvent être intenses, se produisent en général après l'administration de plusieurs doses. Les manifestations cliniques comprennent un ou plusieurs des signes suivants : fièvre, éruption cutanée ou réactions dermatologiques intenses (p. ex., nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie inflammatoire allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, anémie, y compris anémie hémolytique et anémie aplastique, thrombocytopénie, y compris purpura thrombocytopénique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopénie ou autres anomalies hématologiques.

PRÉCAUTIONS

Générales: Comme pour d'autres anti-infectieux, l'utilisation prolongée peut se traduire par une prolifération de micro-organismes non sensibles, en particulier de champignons. En cas de surinfection, arrêter l'utilisation et commencer un traitement de remplacement. Chaque fois que le jugement clinique l'indique, procéder à un examen oculaire sous grossissement, par exemple avec la lampe à fente, et, si cela est approprié, à une coloration par la fluorescéine.

En général, il faut avertir les patients qui présentent des signes et symptômes de conjonctivite bactérienne qu'ils ne doivent pas porter de lentilles cornéennes.

Il peut se produire une inflammation et une rupture de tendons lors d'un traitement général par la fluoroquinolone avec la moxifloxacine, en particulier chez les patients âgés et chez ceux traités en même temps par des corticostéroïdes. Il convient d'arrêter le traitement par VIGAMOX* au premier signe d'inflammation de tendons.

Il n'y a eu aucune étude concernant les effets de l'administration oculaire de VIGAMOX* sur la fertilité.

L'administration de VIGAMOX* peut brouiller momentanément la vue ou causer d'autres troubles visuels momentanés qui peuvent réduire la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Si la vue du patient devient floue à l'instillation du médicament, le patient doit attendre qu'elle soit redevenue normal avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Renseignements destinés aux patients: Éviter de contaminer l'extrémité du compte-gouttes par contact avec les yeux, les doigts ou d'autres sources de contamination.

On a associé des réactions d'hypersensibilité aux quinolones administrées par voie générale, même après une seule dose. Le patient doit arrêter immédiatement le médicament et contacter son médecin au premier signe d'éruption cutanée ou de réaction d'allergie.

La solution ophtalmique VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine) n'a fait l'objet d'aucune étude pour déterminer le potentiel de production d'arthropathie chez l'animal. On a montré que la moxifloxacine et d'autres membres de la classe des quinolones causaient une arthropathie chez les chiens Beagle immatures après administrés par voie orale (voir TOXICOLOGIE).

Interactions médicamenteuses: Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec la solution VIGAMOX*. La moxifloxacine peut avoir un effet chélateur sur les ions polyvalents tels Mg^{++}, Al^{+++}, Fe^{++} et Zn^{++}. Les renseignements dont on dispose sur l'utilisation concomitante de la solution VIGAMOX* et d'autres produits ophtalmiques sont limités.

Après administration orale, on n'a observé avec la moxifloxacine aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique avec la théophylline, la warfarine, la digoxine, les contraceptifs oraux ou la glyburide. On a montré que la théophylline, la digoxine, le probénécide et la ranitidine ne modifiaient pas la pharmacocinétique de la moxifloxacine. Selon les études *in vitro*, la moxifloxacine n'inhibe pas les isoenzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP1A2, ce qui indique qu'elle est peu susceptible d'altérer la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces isoenzymes du cytochrome P450.

Femmes enceintes: Étant donnée l'absence d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte, la solution VIGAMOX* ne devrait être utilisée durant la grossesse que si l'avantage potentiel justifie le risque pour le fœtus.

La solution VIGAMOX* n'a fait l'objet d'aucune étude chez des femelles gravides. Les études de la moxifloxacine administrée par les voies orale et intraveineuse à des femelles gravides indiquent que la moxifloxacine n'est pas tératogène. On a observé chez le rat et le lapin une diminution du poids fœtal à la naissance et un léger retard dans le développement du squelette fœtal après l'administration orale et intraveineuse, respectivement, de moxifloxacine. On a observé chez le singe une incidence accrue de fœtus de petite taille à la suite de l'administration orale de moxifloxacine (voir TOXICOLOGIE). Après avoir administré par voie orale de la moxifloxacine radiomarquée au ^{14}C à des rates gravides, on a constaté que le carbone radioactif passait dans le placenta et était modérément absorbé par le fœtus. Le rapport de l'ASC (0 à 24 h) du plasma fœtal à l'ASC du plasma maternel était de 0,656.

Comme d'autres membres de la classe des quinolones, la moxifloxacine a causé une arthropathie chez des chiens Beagle immatures après administration orale. On ignore quelle peut être l'importance de ces observations pour l'humain (voir TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent: La moxifloxacine est excrétée dans le lait des rates après administration orale et intraveineuse. Une mère qui allaite son enfant tout en utilisant la solution VIGAMOX* expose l'enfant à un risque d'effets inconnus de la moxifloxacine. Elle doit donc décider d'arrêter d'allaiter l'enfant ou d'arrêter la solution VIGAMOX*, compte tenu de l'importance du traitement pour elle et du risque pour l'enfant (voir TOXICOLOGIE).

Utilisation en pédiatrie: L'innocuité et l'efficacité de la solution VIGAMOX* ne sont pas établies chez les patients de moins de 1 an.

On n’a pas évalué l’effet de la solution VIGAMOX* sur les articulations portantes. On a montré que l'administration orale de certaines quinolones, dont la moxifloxacine, causait une arthropathie chez les animaux immatures (voir TOXICOLOGIE).

Utilisation en gériatrie: On n'a observé aucune différence globale d’innocuité et d'efficacité entre les patients âgés et les autres patients adultes.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Lors d’études cliniques portant sur 1 068 sujets / patients, la solution ophtalmique VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine) était administrée 2 fois par jour pendant 3 jours, 3 fois par jour pendant 4 à 14 jours et 8 fois par jour pendant 14 jours. Durant le traitement par la solution VIGAMOX*, 6,6 % des sujets / patients (71/1 068) ont eu des réactions indésirables reliées au traitement, dont 2 seulement (0,2 %) ont arrêté leur participation à l'étude. On n’a signalé aucune réaction indésirable grave, ophtalmique ou générale, reliée à la solution VIGAMOX*.

Réactions indésirables durant les études cliniques

Les réactions indésirables reliées au traitement le plus souvent signalées étaient les suivantes : irritation oculaire momentanée (3,9 %) (sensations de brûlure et/ou de piqûre) et prurit oculaire (1,1 %).

Les réactions indésirables reliées au traitement d’incidence comprise entre 0,1 % et moins de 1,0 % étaient les suivantes:
Troubles oculaires: hyperémie oculaire, kératoconjonctivite sèche, sensation anormale dans l'œil, gêne oculaire, défaut de l'épithélium cornéen, conjonctivite, hémorragie conjonctivale, baisse de l'acuité visuelle, œdème des paupières, douleur oculaire.
Troubles généraux et au point d'administration: sensation de corps étranger.
Investigations: coloration de la cornée, augmentation de l'alanine aminotransférase.
Troubles du système nerveux: dysgueusie, maux de tête.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: douleur au niveau du pharyngo-larynx.

Réactions indésirables post-commercialisation

Voici des réactions indésirables, identifiées dans des rapports spontanés et lors d’études cliniques ultérieures:
Troubles hématologiques et lymphatiques: diminution de l’hémoglobine
Troubles cardiaques: palpitations
Troubles oculaires: cellules dans la chambre antérieure, asthénopie, blépharite, œdème de la conjonctive, dépôts cornéens, trouble de la cornée, infiltrats cornéens, yeux secs, endophtalmite, érythème de la paupière, écoulement oculaire, irritation et gonflement oculaire, kératite, production accrue de larmes, photophobie, kératite ponctuée, kératite ulcéreuse, vision floue, réduction de l’acuité visuelle.
Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements
Troubles hépatobiliaires: augmentation de la gamma-glutamyltransférase

Troubles du système immunitaire: hypersensibilité (sans autre précision).
Troubles du système nerveux: étourdissements, paresthésie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: dyspnée, gêne nasale
Troubles cutanés et sous cutanés: érythème, prurit, éruption cutanée, urticaire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne dispose d'aucun renseignement de surdosage de solution ophtalmique VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine) chez l'humain. Un surdosage topique de solution VIGAMOX* peut-être résolu par rinçage des yeux à l'eau tiède.

Lors d'une étude d'administration orale (par gavage) chez le singe, des doses de chlorhydrate de moxifloxacine atteignant 15 mg/kg/jour n'ont produit aucune toxicité. De telles doses sont 10 fois plus fortes (au minimum) que l'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon de 3 mL de solution VIGAMOX* par un enfant de 10 kg.

On ne s'attend à aucun effet toxique en cas de surdosage oculaire ou d'ingestion accidentelle du contenu d'une bouteille.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie recommandée pour les patients à partir de 1 an est de 1 goutte dans l'œil, ou dans les deux yeux si les deux yeux sont infectés, 3 fois par jour, pendant 7 jours.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance active: Chlorhydrate de moxifloxacine
Nom commun: Chlorhydrate de moxifloxacine
Nom chimique: Monochlorhydrate, acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-méthoxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-*6H*-pyrrolol [3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinoléine carboxylique. La moxifloxacine diffère des autres quinolones par la fonction méthoxy en position 8 et par le groupe diazabicyclononyl configuré *S,S* à la position 7.

Formule structurelle:

Formule moléculaire: $C_{21}H_{24}FN_3O_4$•HCl
Poids moléculaire: 437,9
Description: Le chlorhydrate de moxifloxacine est une poudre cristalline jaune pâle à jaune. La moxifloxacine diffère des autres quinolones du fait qu'elle présente une fonction méthoxy à la position 8 et un groupe diazabicyclononyl configuré *S,S* à la position 7.

Composition: Chaque mL de solution ophtalmique VIGAMOX[*] (chlorhydrate de moxifloxacine) renferme 5,45 mg de chlorhydrate de moxifloxacine, équivalent à 5 mg de moxifloxacine base. **Contenu: substance active:** moxifloxacine 0,5 % (5 000 µg/mL); **agent de conservation:** aucun. Le produit se conserve seul. **Substances inactives:** chlorure de sodium, acide borique et eau purifiée. Peut aussi contenir de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

La solution VIGAMOX[*] est isotonique et formulée à pH 6,8, avec une osmolalité de 290 mOsm/kg environ.

Stabilité et recommandations d'entreposage : Entreposer à température comprise entre 4º C et 25º C. Jeter le flacon 28 jours après l'ouverture.

DISPONIBILITÉ

La solution ophtalmique VIGAMOX[*] (chlorhydrate de moxifloxacine) 0,5 % est conditionnée dans le système DROP-TAINER[*] d'Alcon, qui comporte un flacon de 3 mL de solution ophtalmique stérile, un obturateur compte-gouttes en polyéthylène naturel de faible densité et un capuchon blanc en polypropylène. L'inviolabilité est assurée par un manchon serré autour du col et du capuchon du flacon.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS - SOLUTION OPHTALMIQUE VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine)

Solution VIGAMOX* à 0,5 %
Chlorhydrate de moxifloxacine
Pour le traitement des infections oculaires.

Veuillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre ou à utiliser ce médicament.

- *Lisez attentivement ce dépliant, qui contient des renseignements importants pour vous.*
- *Si vous avez d'autres questions, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou au pharmacien.*
- *Ce médicament vous a été prescrit personnellement. N'en donnez à personne d'autre. Il pourrait être nocif pour une autre personne, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres.*
- *Conservez soigneusement ces renseignements. Vous pourriez en avoir besoin ultérieurement.*

LA SOLUTION VIGAMOX* ET LES AUTRES MÉDICAMENTS

Signalez à votre médecin ou au pharmacien tout autre médicament que vous prenez (ou que vous avez pris récemment). N'oubliez pas de mentionner les médicaments en vente libre, achetés sans ordonnance.
N'utilisez aucun autre produit ophtalmique avec la solution VIGAMOX*, à moins que votre médecin ne vous le prescrive.

La prise concomitante de VIGAMOX* et de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut augmenter le risque de développement d'une douleur et/ou d'une inflammation dans les tendons.

QUEL EST CE MÉDICAMENT QU'ON M'A PRESCRIT?

La solution VIGAMOX* contient une fluoroquinolone antibiotique, la moxifloxacine.
La solution VIGAMOX* est un médicament oculaire en gouttes pour traiter la conjonctivite bactérienne (appelée aussi parfois « œil rose »), une infection du blanc de l'œil, et agit en tuant les bactéries causant l'infection.

QUE CONTIENT LA SOLUTION VIGAMOX* ET COMMENT SE PRÉSENTE-T-ELLE?

La solution VIGAMOX* contient 0,5 % de moxifloxacine, du chlorure de sodium, de l'acide borique et de l'eau purifiée. De très petites quantités d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium sont parfois ajoutées pour ajuster le pH (degré d'acidité) à un niveau normal.

La solution VIGAMOX* est fournie en flacons distributeurs ovales en plastique contenant 3 mL de solution. La solution transparente est jaune verdâtre.

QUAND DEVRAIS-JE ÉVITER D'UTILISER LA SOLUTION VIGAMOX* ?

Si vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique à la moxifloxacine, à d'autres quinolones ou à l'un des ingrédients détaillés à la section « Que contient la solution VIGAMOX* ET COMMENT SE PRÉSENTE-T-ELLE? ». N'utilisez pas la solution

VIGAMOX* plus longtemps que ne vous l'a prescrit votre médecin. Si l'infection s'aggrave, communiquez le plus tôt possible avec votre médecin.

LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT IMPOSENT-ILS DES PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES?

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous allaitez un enfant, consultez votre médecin ou le pharmacien avant d'utiliser la solution VIGAMOX*.

Y A-T-IL DES PRÉCAUTIONS SPÉCIALES À PRENDRE POUR LES ENFANTS?

La solution VIGAMOX* peut être utilisée chez les enfants à partir de 1 an. Le mode d'emploi est le même pour les enfants et pour les adultes. Il est détaillé à la section « Comment utiliser la solution VIGAMOX* »

Y A-T-IL DES PRÉCAUTIONS À PRENDRE POUR LES PATIENTS DE 65 ANS ET PLUS?

La solution VIGAMOX* peut être utilisée en toute sécurité par les patients de plus de 65 ans. Toutefois, les patients âgés peuvent être exposés à un risque accru de développement d'une douleur ou d'un gonflement dans les tendons.

Y A-T-IL DES PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE OU DE PROBLÈME HÉPATIQUE?

La solution VIGAMOX* peut être utilisée en toute sécurité par les patients ayant des problèmes rénaux ou hépatiques.

PEUT-ON CONDUIRE PENDANT QU'ON UTILISE LA SOLUTION VIGAMOX* ?

Si votre vision devient floue momentanément ou si vous notez une gêne temporaire quand vous instillez la solution VIGAMOX*, attendez que ces symptômes aient disparu avant de prendre le volant ou de conduire une machine.

PEUT-ON PORTER DES LENTILLES CORNÉENNES PENDANT QU'ON UTILISE LA SOLUTION VIGAMOX* ?

Vous ne devriez pas porter de lentilles cornéennes si vous présentez des signes ou des symptômes d'infection oculaire.

COMMENT UTILISER LA SOLUTION VIGAMOX* ?

La posologie normale est de 1 goutte dans l'œil, ou dans les deux yeux s'ils sont tous les deux infectés, trois fois par jour (le matin, l'après-midi et le soir). Utilisez la solution avec cette fréquence, à moins que votre médecin ne vous ait donné d'autres instructions. N'instillez la solution VIGAMOX* dans les deux yeux que si votre médecin vous l'a prescrit. Utilisez la solution VIGAMOX* pendant 7 jours ou aussi longtemps que vous l'a prescrit votre médecin.

Si vous avez oublié d'administrer le médicament, faites-le le plus tôt possible et continuez les administrations régulières. Si la goutte tombe à côté de l'œil, essayez de nouveau.

Pour tenir propre l'extrémité du compte-gouttes et la solution, veillez à ce que le compte-gouttes ne touche, ni l'œil, ni la paupière, ni aucune autre surface. Refermez hermétiquement

le flacon après l’utilisation.

Prenez le flacon de solution VIGAMOX* et placez-vous devant un miroir.

Lavez-vous les mains.

Débouchez le flacon en veillant à ne pas toucher l’extrémité du compte-gouttes. Saisissez le flacon entre le pouce et d'autres doigts, compte-gouttes vers le bas.

Penchez la tête en arrière. Abaissez la paupière avec un doigt (propre), de manière à former une pochette entre la paupière et l'œil. C'est là que doit tomber la goutte.

Approchez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Aidez-vous du miroir au besoin.

Veillez à ce que l’extrémité du compte-gouttes ne touche, ni l'œil, ni la paupière, ni aucune autre surface, pour éviter de contaminer le produit.

Pressez doucement le flacon pour faire tomber une goutte de solution VIGAMOX*.

Si vous devez traiter les deux yeux, procédez de la même manière pour l'autre œil.

La solution VIGAMOX* ne doit être utilisée qu'en gouttes oculaires.

<u>QUE DOIS-JE FAIRE SI J'AI INSTILLÉ UNE QUANTITÉ EXCESSIVE DE SOLUTION VIGAMOX*?</u>

Si vous avez instillé trop de solution dans un œil, enlevez toute la solution avec de l'eau tiède. Ne remettez pas de médicament pour le moment; attendez l’administration normale suivante.

En cas d’ingestion ou d’injection accidentelle de la solution VIGAMOX*, consultez votre médecin ou le pharmacien.

<u>QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES DE LA SOLUTION VIGAMOX*?</u>

La solution VIGAMOX* a des effets secondaires chez certaines personnes. Ces effets sont parfois désagréables, mais la plupart disparaissent en peu de temps. Vous pouvez habituellement continuer d’utiliser les gouttes, à moins que les effets ne soient graves. Si les effets secondaires vous préoccupent, parlez-en à votre médecin ou au pharmacien.

Pendant que vous utilisez la solution VIGAMOX*, vous pouvez noter certaines des réactions oculaires suivantes (ou toutes ces réactions) : légère sensation de brûlure ou de piqûre momentanée, démangeaison, rougeur, sécheresse, sensation de pression, inconfort, ulcère de la cornée, irritation ou altération de la cornée, rupture de vaisseaux sanguins dans la partie blanche de l'œil, œdème de l’œil ou des paupières, vision brouillée, baisse momentanée de la vision, douleur, inflammation de la surface oculaire ou des paupières, fatigue des yeux, rougeur des paupières, larmoiement, sensibilité à la lumière, écoulement de l’œil ou autres irritations oculaires.

Vous pouvez également avoir des réactions dans d'autres régions du corps, en particulier : altération du goût, goût amer ou désagréable dans la bouche, maux de tête, irritation et inflammation de la gorge, changement des enzymes hépatiques, réaction allergique, rougeur cutanée ou prurit, éruption cutanée ou urticaire, après l'administration des gouttes, sensation cutanée anormale, vomissements, sensation désagréable dans le nez, étourdissement, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou nausées. .

Certains patients peuvent présenter d'autres effets secondaires non listés ci-dessus.

Si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans ce document, arrêtez l'administration de la solution VIGAMOX* et appelez immédiatement votre médecin ou le pharmacien; conformez vous à leurs instructions.

PENDANT COMBIEN DE TEMPS PEUT-ON CONSERVER LA SOLUTION VIGAMOX*?

Rangez les gouttes dans un endroit sécuritaire, hors de la portée et de la vue des enfants.

Entreposez le produit entre 4º C et 25º C.
N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration (indiquée par « EXP » sur le flacon et sur la boîte). Jetez le flacon 28 jours après l'avoir ouvert.

AUTRES RENSEIGNEMENTS

Communiquez avec votre médecin ou avec le pharmacien.

FABRICANT

Alcon Canada Inc.
2665 boul. Meadowpine
Mississauga, Ontario
L5N 8C7

MICROBIOLOGIE

La moxifloxacine est active *in vitro* contre une grande variété de micro-organismes Gram-positifs et Gram-négatifs.

L'activité antibactérienne de la moxifloxacine est due à l'inhibition de la topoisomérase II (ADN-gyrase) et de la topoisomérase IV. L'ADN-gyrase est une enzyme essentielle qui intervient dans la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien. La topoisomérase IV est une enzyme connue pour son rôle clé dans la partition de l'ADN chromosomique durant la division cellulaire des bactéries. La présence de la volumineuse bicycloamine en substitution à la position C-7 bloque l'efflux actif de l'antibactérien par la cellule, un mécanisme proposé pour expliquer la résistance aux fluoroquinolones.

Les concentrations de moxifloxacine égales à deux fois la CMI sont bactéricides pour la plupart des souches de *Staphylococcus aureus*, de *Streptococcus pneumoniae* et d'*Haemophilus influenzae*. Les concentrations dépassant nettement le double de la CMI se sont montrées bactéricides pour les souches d'*Escherichia coli*, tandis que celles supérieures à dix fois la CMI sont bactéricides pour *Streptococcus pyogenes*.

Résistance: Le mécanisme de résistance aux quinolones, dont la moxifloxacine, est différent de celui des macrolides, des aminoglycosides, des tétracyclines ou des β-lactamines. De ce fait, la moxifloxacine peut être active contre les pathogènes résistants à ces antibiotiques, lesquels peuvent être actifs contre les pathogènes résistants à la moxifloxacine. Il n'y a pas de résistance croisée entre la moxifloxacine et ces classes d'antibiotiques. On a observé une résistance croisée entre la moxifloxacine administrée par voie générale et certaines autres quinolones.

La résistance *in vitro* à la moxifloxacine apparaît lentement, à la suite de mutations successives de plusieurs gènes, et se produit *in vitro* avec une fréquence générale comprise entre moins de 1×10^{-11} et $1,8 \times 10^{-9}$dans une souche de *Staphylococcus aureus* et dans une souche de *Streptococcus pneumoniae*.

On a montré que la moxifloxacine était active contre la plupart des souches des micro-organismes suivants (voir tableau 1), tant *in vitro* que dans les infections cliniques aux États-Unis et en Inde, comme le décrit la section INDICATIONS ET UTILISATIONS:

Tableau 1: Activité *in vitro* de la moxifloxacine contre des isolats cliniques

Pathogènes	N	Intervalle de CMI (µg/mL)	CMI_{50} (µg/mL)	CMI_{90} (µg/mL)
Aérobies Gram-positifs				
Staphylococcus aureus	49	≤ 0,016 - 2,0	0,06	1,0
Staphylococcus epidermidis	119	≤ 0,016 - 2,0	0,06	0,25
Staphylococcus haemolyticus	22	0,03 - 2,0	0,13	1,0
Staphylococcus hominis	11	0,06 - 1,0	0,06	0,13
Streptococcus pneumoniae	42	0,03 - 0,25	0,13	0,25
Streptococcus, groupe *viridans*	22	0,06 - 2,0	0,25	0,25
Aérobies Gram-négatifs				
Espèces *Acinetobacter*	15	≤ 0,016 - 0,25	0,03	0,06
Haemophilus influenzae	68	≤ 0,016 - 0,25	0,06	0,13

On dispose aussi des données *in vitro* suivantes (tableau 2), mais on ignore quelle peut être leur signification clinique quant aux infections ophtalmiques. L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine) utilisée dans le traitement des infections ophtalmiques dues à ces micro-organismes n'ont pas été établies dans le cadre d'études adéquates et bien contrôlées. Les micro-organismes suivants sont considérés comme sensibles lorsque l'évaluation se base sur les « points critiques » généraux. Mais on n'a établi aucune corrélation entre les « points critiques » généraux *in vitro* et l'efficacité ophtalmique. La liste des micro-organismes (tableau 2) n'est fournie qu'à titre de guide pour aider à évaluer le traitement potentiel des infections de la conjonctive. *In vitro*, la moxifloxacine atteint une concentration minimale inhibitrice (CMI) inférieure ou égale à 2 µg/mL (sensibilité au « point critique » général) contre la plupart (au moins 90 %) des souches d'isolats oculaires suivantes :

Tableau 2 : Sensibilité des isolats de conjonctivite bactérienne à la moxifloxacine

Espèces bactériennes	N	Intervalle de CMI (µg/mL)	CMI_{50} (µg/mL)	CMI_{90} (µg/mL)
Aérobies Gram-positifs				
Bacillus cereus	15	0,032 - 0,25	0,13	0,13
Espèces *Corynebacterium*	35	0,016 - 16	0,25	2,0
Espèces *Kocuria*	11	0,25 - 0,50	0,25	0,50
Micrococcus luteus	35	0,03 - 1,0	0,5	1,0
Staphylococcus capitis	68	0,03 - 1,0	0,13	0,25
Staphylococcus caprae	13	0,06 - 0,13	0,06	0,13
Staphylococcus lugdunensis	36	0,06 - 1,0	0,13	0,25
Staphylococcus pasteuri	15	0,06 - 1,0	0,13	0,25
Staphylococcus saprophyticus	18	0,13 - 0,25	0,13	0,25
Staphylococcus warneri	10	0,06 - 0,13	0,13	0,13
Streptococcus mitis	76	0,06 - 0,25	0,13	0,25
Streptococcus oralis	10	0,13 - 0,25	0,13	0,25
Streptococcus parasanguinis	18	0,06 - 1,0	0,13	0,25
Aérobies Gram-négatifs				
Acinetobacter baumannii	23	0,03 - 0,50	0,13	0,25
Acinetobacter junii	27	0,03 - 8,0	0,06	0,13
Acinetobacter schindleri	10	0,03 - 0,06	0,03	0,06
Acinetobacter ursingii	10	0,06 - 1,0	0,25	0,50
Citrobacter koseri	12	0,016 - 0,25	0,03	0,13
Enterobacter hormaechei	13	0,06 - 8,0	0,13	0,5
Escherichia coli	21	0,03 - 32	0,06	1,0
Klebsiella pneumoniae	17	0,06 - 2,0	0,13	0,5
Moraxella osloensis	13	0,03 - 0,25	0,06	0,25
Moraxella catarrhalis	25	0,06 - 0,13	0,06	0,13
Pseudomonas stutzeri	67	0,03 - 2,0	0,25	0,50
Serratia marcescens	20	0,25- 2,0	0,5	1,0
Stenotrophomonas maltophilia	18	0,25 - 2,0	0,5	2,0

Tests de sensibilité: Il n'y a actuellement aucune norme approuvée par la NCCLS pour l'évaluation de la sensibilité *in vitro* des isolats de conjonctive aux antibiotiques topiques, y compris la moxifloxacine. Les tests standardisés de sensibilité générale ne sont possiblement pas appropriés pour prévoir l'efficacité clinique dans le traitement de la conjonctivite.

PHARMACOLOGIE

Pharmacocinétique chez l'animal:
On a déterminé les concentrations de moxifloxacine dans les tissus oculaires chez le lapin pigmenté après l'administration topique bilatérale d'une dose unique de 30 µL d'une solution ophtalmique à 0,3 % de moxifloxacine (n = 3 lapins échantillonnés à chaque point). Les concentrations maximums moyennes (C_{max}) dans la cornée et dans l'humeur aqueuse étaient de 12,5 ± 3,8 µg/g et de 1,78 ± 0,39 µg/mL, respectivement; elles étaient atteintes dans les 30 minutes suivant l'administration. Dans l'iris-corps ciliaire, la C_{max} de moxifloxacine était de 10,4 ± 5,6 µg/g à 1 heure, baissant lentement par rapport à celle des autres tissus, du fait probablement de la fixation à la mélanine (caractéristique des fluoroquinolones). L'accumulation de moxifloxacine dans les tissus oculaires après plusieurs doses n'a fait l'objet d'aucune étude. La concentration maximum dans le plasma était faible (0,01 µg/mL environ) et diminuait rapidement.

On a aussi étudié la distribution de la moxifloxacine radiomarquée chez le lapin pigmenté après l'administration unilatérale d'une dose unique de 30 µL d'une solution à 0,3 % de moxifloxacine marquée au ^{14}C (n = 4 lapins échantillonnés à chaque point). Les valeurs moyennes de la C_{max} dans la cornée, la conjonctive, l'humeur aqueuse et l'iris-corps ciliaire étaient respectivement, 10,6 ± 2,8 µg/g, 2,54 ± 0,40 µg/g, 1,36 ± 0,33 µg/mL et 7,54 ± 3,34 µg/g. Le tableau 3 résume les concentrations maximums et les demi-vies dans les tissus oculaires.

Tableau 3: Concentrations maximums et demi-vies de la moxifloxacine radiomarquée dans les tissus oculaires de lapin pigmentés

Tissu	C_{max} (µg équivalents/g) □± É.-T.	$t_{½}$ (heures)
Cornée	10,6 ± 2,8	92
Conjonctive	2,54 ± 0,40	43
Humeur aqueuse	1,36 ± 0,33	5,6
Iris-corps ciliaire	7,54 ± 3,34	649
Cristallin	0,08 ± 0,06	37
Sclérotique antérieure	2,86 ± 1,01	1 080
Sclérotique postérieure	0,09 ± 0,03	92
Choroïde	0,441 ± 0,178	872
Rétine	0,066 ± 0,016	48

On a mesuré la concentration de moxifloxacine dans le film lacrymal chez le lapin pigmenté (n = 3) après l'administration unilatérale d'une dose unique de 30 µL d'une solution ophtalmique à 0,3 % de moxifloxacine. La concentration moyenne de moxifloxacine était de 366 ± 214 µg/mL au premier point d'échantillonnage, 1 minute après l'administration. Elle diminuait ensuite rapidement, pour n'être plus que de 20 µg/mL environ 5 minutes après l'administration. La concentration dans le film lacrymal était de 1,73 ± 1,50 µg/mL 6 heures après l'administration. Le tableau 4 résume les données de concentration dans les larmes.

Tableau 4: Concentration de moxifloxacine dans les larmes après l'administration d'une solution à 0,3 % de moxifloxacine à des lapins pigmentés

Temps après l'administration (minutes)	Concentration moyenne ± É.-T. (µg/mL)	Taille de l'échantillon
1	366 ± 214	3
2	74,2 ± 70,6	3
3	60,9 ± 11,9	3
5	23,7 ± 17,2	3
10	19,4 ± 4,03	3
20	23,4 ± 11,6	3
30	10,3 ± 3,6	3
45	1,21 ± 0,65	3
60	7,14 ± 6,12	3
90	2,69 ± 1,32	3
120	7,27 ± 9,96	2*
180	1,67 ± 1,06	2*
360	1,73 ± 1,50	2*

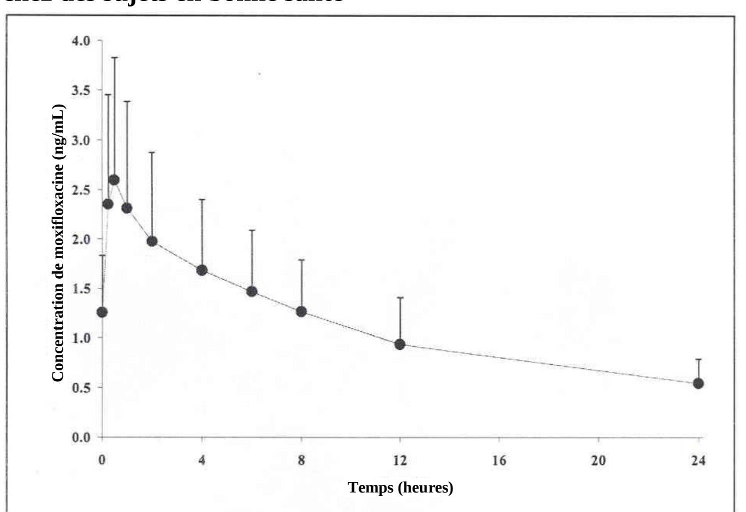
* 1 des 3 échantillons était au-dessous de la limite de quantification du dosage. Pour le calcul de la moyenne, on a affecté à ces échantillons une valeur moitié de la limite de quantification (1 µg/mL/2 = 0,5 µg/mL).

Pharmacocinétique chez l'humain: On a étudié la concentration dans le plasma chez 21 sujets (hommes et femmes) auxquels on a administré la solution ophtalmique VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine) dans les deux yeux toutes les 8 heures, pour un total de 13 doses. Les résultats montrent une concentration mesurable de moxifloxacine (≥0,75 ng/mL) dans le plasma chez 16 des 21 sujets 4 heures après la première dose et chez tous les sujets, après la dernière dose. La figure 1 montre la concentration moyenne de moxifloxacine dans le plasma après la dernière dose.

Les estimations moyennes de la C_{max} et de l'ASC en régime stationnaire était de 2,7 ng/mL et de 41,9 ng·h/mL, respectivement. Les estimations des paramètres en régime stationnaire pour la C_{max} et pour l'ASC étaient au moins 1 600 et 1 000 fois plus faibles respectivement que les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC mesurées après des doses thérapeutiques orales de 400 mg de moxifloxacine. La demi-vie plasmatique de la moxifloxacine en régime stationnaire a été évaluée à 13 heures.

L'analyse des sous groupes par race (race blanche, race asiatique) n'a révélé aucune différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques moyens en régime stationnaire pour la moxifloxacine. On a observé par contre des différences entre les sexes pour la C_{max} et l'ASC en régime stationnaire. Un ajustement tenant compte du poids corporel a minimisé ces différences, devenues sans importance clinique.

Figure 1 : Concentration moyenne (+ É.-T.) de moxifloxacine dans le plasma après la dernière dose oculaire de VIGAMOX* chez des sujets en bonne santé



On a étudié la concentration de moxifloxacine dans le film lacrymal chez 31 volontaires adultes en bonne santé (hommes et femmes), auxquels on a administré 1 goutte de solution VIGAMOX* dans les deux yeux aux 8 heures, pour un total de 10 doses.

Les concentrations moyennes dans les larmes 5 minutes après la première et la dernière doses topiques étaient de 46,0 µg/mL et 55,2 µg/mL, respectivement. Ensuite, la concentration diminuait rapidement de façon biphasique, la moyenne s'étalant approximativement entre 1 et 4 µg/mL au cours de la période de prélèvement de 1 à 8 heures. Les jours 2 à 4, la concentration moyenne dans les larmes le matin, avant l'administration, dépassait 4 µg/mL, démontrant qu'elle est supérieure à la CMI pour la plupart des pathogènes communs de la conjonctivite au cours de la période de 24 heures.

Élimination et métabolisme: La moxifloxacine est largement distribuée dans les tissus de l'organisme et 50 % environ se fixe aux protéines sériques. Les études chez l'animal indiquent une certaine pénétration dans les tissus de la conjonctive et dans les tissus oculaires, avec fixation prolongée à la mélanine. Quelque 45 % environ d'une dose orale est excrétée sous forme inchangée et le reste essentiellement sous la forme de glycuroconjugués et de sulfoconjugués dans les fèces et l'urine. Le système enzymatique du cytochrome P450 n'intervient pas dans le métabolisme du médicament.

Interactions médicamenteuses: Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse de type pharmacocinétique n'a été menée avec la solution VIGAMOX*. L'exposition générale à la moxifloxacine observée après l'administration topique oculaire de la solution VIGAMOX* étant faible, les interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes par fixation aux protéines, élimination rénale ou métabolisme hépatique sont très peu probables après l'administration oculaire topique. La moxifloxacine peut avoir un effet chélateur pour les ions polyvalents tels Mg^{++}, Al^{+++}, Fe^{++} et Zn^{++}.

Les études *in vitro* avec les isoenzymes du cytochrome P450 ont démontré que la moxifloxacine n'inhibait pas les isoenzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP1A2. Il est donc peu probable qu'elle puisse altérer la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces enzymes.

Populations spéciales:
La pharmacocinétique de la solution VIGAMOX* n'a fait l'objet d'aucune étude chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. Par contre, la pharmacocinétique de la moxifloxacine administrée par voie orale a fait l'objet d'une étude chez les patients de ces populations spéciales.

Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacine orale ne sont pas notablement altérés par une insuffisance rénale légère, moyenne ou grave. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de solution VIGAMOX* chez les insuffisants rénaux.

Les paramètres pharmacocinétiques de la moxifloxacine orale n'étaient pas notablement altérés chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes Child-Pugh A et B). Aucune étude n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe Child-Pugh C). Étant donné la faible exposition générale en cas d'administration topique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de solution VIGAMOX* chez les insuffisants hépatiques.

Études cliniques: Lors de deux études multicentriques contrôlées, randomisées, à double insu, 547 patients ont reçu la solution VIGAMOX* 3 fois par jour pendant 4 jours. L'administration de la solution VIGAMOX* s'est traduite par la guérison clinique le jour 5 ou 6 chez 66 à 69 % des patients traités pour conjonctivite bactérienne. Le taux de succès microbiologique avec éradication des pathogènes initiaux allait de 84 à 94 % lors de la visite de vérification de la guérison (jour 9). À noter que, lors des études sur les anti-infectieux, il n'y a pas toujours de corrélation entre l'éradication microbiologique et l'issue clinique.

TOXICOLOGIE

Études Oculaires topiques: On a évalué des solutions ophtalmiques de moxifloxacine dans le cadre d'études topiques à doses répétées chez le lapin pigmenté et chez le singe cynomolgus (voir tableau 5).

Tableau 5: Résultats des études topiques

Espèce / nombre par groupe	Dose / voie	Durée du traitement	Observations
Lapin pigmenté / 4 mâles, 4 femelles	0,5 %, 1 %, 3 % (80 µL, unilatérale, 4 fois par jour) / topique (oculaire)	1 mois	Potentiel d'irritation oculaire faible; aucun effet oculaire ou général notable
Singe cynomolgus / 4 mâles, 4 femelles	0,5 %, 1 %, 3 % (80 µL, unilatérale, 6 fois par jour les jours 1 à 16, 3 fois par jour par la suite) / topique (oculaire)	3 mois	Potentiel d'irritation oculaire faible; aucun effet oculaire ou général notable

Étude de toxicité oculaire: On a mené chez le chien une étude spéciale de toxicité oculaire après administration générale (voie orale) de moxifloxacine (voir tableau 6). Les doses quotidiennes de moxifloxacine évaluées au cours de cette étude sont notablement plus fortes que la dose quotidienne recommandée de solution ophtalmique VIGAMOX* (chlorhydrate de moxifloxacine).

Tableau 6 : Résultats de l'étude de toxicité oculaire

Espèce / nombre par groupe	Dose / voie	Durée du traitement	Observations
Chien Beagle / 4 mâles	30, 60, 90 mg/kg de moxifloxacine / orale 100 mg/kg d'acide nalidixique (témoin actif) / orale	2 semaines (avec 8 semaines de récupération)	↓ de l'amplitude moyenne de groupe des ondes a et b à 60 et 90 mg/kg de moxifloxacine et avec l'acide nalidixique. Histopathologie : atrophie légère à marquée des couches nucléaire et plexiforme externes et des couches de cônes et bâtonnets chez deux animaux sous dose forte Concentration sans effet observable = 30 mg/kg par voie orale (plus de 1 300 fois la dose de solution ophtalmique VIGAMOX* chez l'humain)

Études de doses uniques et de doses répétées par voie orale et i.v.: Le tableau 7 résume les résultats des études de doses uniques de moxifloxacine par voie orale et intraveineuse. Le tableau 8 résume les études de doses répétées de moxifloxacine administrées par voie générale comportant des évaluations oculaires. Les doses quotidiennes de moxifloxacine évaluées au cours de ces études étaient notablement plus fortes que la dose quotidienne recommandée pour la solution VIGAMOX*.

Tableau 7: Études de doses uniques administrées par la voie générale

Espèce	Souche / sexe	Nombre / groupe	Voie d'administration	DL_{50} mg/kg de poids (IC 95 %)
Souris	NMRI/mâle NMRI/femelle NMRI/mâle NMRI/femelle WU/mâle WU/femelle WU/mâle WU/femelle	5	p.o. p.o. i.v. i.v. p.o. p.o. i.v. i.v.	Approx. 435 Approx. 758 (440-1 305) Approx. 105 (84-132) Approx. 130 (116-145) Approx. 1 320 Approx. 1 320 Approx. 112 Approx. 146
Singe	Cynomolgus/ Mâle	2	p.o.	Approx. 1 500

Tableau 8: Études de doses répétées administrée par la voie générale

Espèce / nombre par groupe	Dose / voie	Durée du traitement	Observations
Rat Wistar/ 15 mâles, 15 femelles	0, 20, 100, 500, 750 mg/kg / orale, par gavage	13 semaines pour tous les groupes; 1 groupe examiné après une période de récupération de 4 semaines	↓ gain de poids à 100, 500, 750 mg/kg (mâles). Évaluations oculaires (ophtalmo-scope indirect et lampe à fente) sans particularité. ↑ASAT, ALAT, LDH à 500, 750 mg/kg (mâles), 750 mg/kg (femelles). Histopath. sans particularité. Niveau sans effet indésirable : femelles 100 mg/kg, mâles 20 mg/kg
Rat Wistar/ 20 mâles, 20 femelles	0, 20, 100, 500 mg/kg / orale, par gavage	28 semaines	↓ gain de poids à 500 mg/kg (deux sexes). ↑ASAT, ALAT, LDH, bilirubine à 500 mg/kg (mâles). Évaluations oculaires (ophtalmoscope indirect et lampe à fente) sans particularité. Histopath. à 500 mg/kg (deux sexes) : thyroïde 500 mg/kg (mâles). Niveau sans effet indésirable : femelles 100 mg/kg, mâles 20 mg/kg
Jeunes chiots Beagle / 4 mâles, 4 femelles	0, 10, 30, 90 mg/kg / p.o.	4 semaines	Vacuolisation du cortex sous-capsulaire (ophtalmoscope indirect et lampe à fente) à 90 mg/kg. Aucun signe de co-cataractogenèse; allongement de l'intervalle QT à 90 mg/kg. Histopath. chondropathie à 30 et 90 mg/kg
Jeunes chiots Beagle / 2 mâles, 2 femelles	0, 10, 30, 90 mg/kg / p.o.	4 semaines	Vomissements, salivation, ↓ du gain de poids à 90 mg/kg. Évaluations oculaires (ophtalmoscope indirect) sans particularité. Histopath. bulles dans le cartilage articulaire à 30 et 90 mg/kg
Singe rhésus / 3 mâles, 3 femelles	0, 100, 150 mg/kg / orale, par gavage	4 semaines	↓ gain de poids à 150 mg/kg. Évaluations oculaires (ophtalmoscope indirect) sans particularité. Histopath. foie et moelle osseuse à 100 et 150 mg/kg
Singe rhésus / 4 mâles, 4 femelles	0, 15, 45, 135 mg/kg / orale, par gavage	13 semaines	Salivation à 15 mg/kg. Salivation, vomissements, ↓ gain de poids à 135 mg/kg. Évaluations oculaires (ophtalmoscope indirect) sans particularité. Niveau sans effet indésirable : 15 mg/kg
Singe rhésus / 4 mâles, 4 femelles	0, 15, 45, 135 mg/kg / orale, par gavage	26 semaines	1 cas de mort à 135 mg/kg. Évaluations oculaires (ophtalmoscope indirect) sans particularité; ↑ ALAT et GLDH à 45 mg/kg. Histopath. foie et moelle osseuse à 135 mg/kg; Niveau sans effet indésirable : 15 mg/kg

Mutagénicité: La moxifloxacine ne s'est pas montrée mutagène pour quatre souches bactériennes utilisées dans le test d'Ames de réversion chez *Salmonella* . Comme pour les autres quinolones, la réponse positive observée avec la moxifloxacine dans la souche TA 102 utilisant le même test pourrait être due à l'inhibition de l'ADN-gyrase. La moxifloxacine ne s'est pas montrée mutagène lors du test de mutation génique CHO/HGPRT sur cellules de mammifères. Le même test effectué avec des cellules v79 a donné des résultats équivoques. La moxifloxacine a montré une activité clastogène lors du test d'aberration chromosomique sur cellules v79, mais n'a pas induit de synthèse non programmée de l'ADN dans des cultures d'hépatocytes de rat. On n'a observé de signe de génotoxicité *in vivo* ni lors du test du micronoyau ni dans le test du dominant létal chez la souris.

Activité carcinogène: Il n'y a eu aucune étude de longue durée chez l'animal pour déterminer le potentiel carcinogène de la moxifloxacine. Toutefois, lors d'une étude accélérée utilisant des initiateurs et des promoteurs, la moxifloxacine n'a montré aucune activité carcinogène après 38 semaines d'administration orale à 500 mg/kg/jour.

Reproduction et tératologie: La moxifloxacine n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats, mâles et femelles, aux doses orales atteignant 500 mg/kg/jour, soit approximativement 21 700 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain.

La moxifloxacine ne s'est pas montrée tératogène lors de l'administration à des rates gravides durant l'organogenèse aux doses orales atteignant 500 mg/kg/jour (approximativement 21 700 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain); toutefois, on a observé une diminution du poids fœtal et un léger ralentissement du développement du squelette fœtal. On n'a noté aucun signe d'activité tératogène chez des femelles de singe cynomolgus gravides après l'administration de doses orales atteignant 100 mg/kg/jour (approximativement 4 300 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain). On a observé à la dose de 100 mg/kg/jour une incidence accrue de fœtus plus petits. Lors d'une étude orale du développement péri / postnatal chez le rat, les effets marginaux observés à la dose de 500 mg/kg/jour comprenaient : prolongement de la grossesse, augmentation de la mortalité prénatale, réduction du poids à la naissance et diminution de l'indice de survie. On a observé une mortalité maternelle à la dose de 500 mg/kg/jour.

Lors d'une étude par voie intraveineuse chez le lapin, on a constaté qu'une dose de 20 mg/kg de moxifloxacine (approximativement 860 fois la dose ophtalmique quotidienne totale la plus élevée recommandée chez l'humain) diminuait le taux de gestation et le poids fœtal et ralentissait l'ossification.

RÉFÉRENCES

1. Blondeau JM. A review of the comparative *in-vitro* activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new 'respiratory quinolones'. J Antimicrob Chemother 1999; 43 Suppl B:1-11.

2. Blondeau JM, Felmingham D. *In vitro* and *in vivo* activity of moxifloxacin against community respiratory tract pathogens. Clin Drug Invest 1999;18:57-78.

3. Boswell FJ, Andrews JM, Wise R, Dalhoff A. Bactericidal properties of moxifloxacin and post-antibiotic effect. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl B):43-9.

4. Brueggemann AB, Coffman SL, Rhomberg PR, Huynh HK, Almer L, Nilius A, Flamm R, Doern GV. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in United States since 1994-1995. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:680-8.

5. Dalhoff A, Petersen U, Endermann R. *In vitro* activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. Chemotherapy 1996; 42:410-25.

6. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1721-9.

7. Esposito S, Noviello S, Ianniello F. Comparative *in vitro* activity of older and newer fluoroquinolones against respiratory tract pathogens. Chemotherapy 2000;46:309-314.

8. Jones ME, Sahm DF, Martin N, Scheuring S, Heisig P, Thornsberry C, Kohrer K, Schmitz F-J. Prevalence of *gyrA, gyrB, parC,* and *parE* mutations in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to different fluoroquinolones and originating from worldwide surveillance studies during 1997-1998 respiratory season. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(2):462-6.

9. Klepser ME, Ernst EJ, Petzold R, Rhomberg P, Doern GV. Comparative bactericidal activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in a dynamic *in vitro* model. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:673-8.

10. Mather R, Karenchak LM, Romanowski EG, Kowalski RP. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. Am J Ophthalmol 2002;133:463-6.

11. Pong A, Thomson KS, Moland, ES, Chartrand SA, Sanders CC. Activity of moxifloxacin against pathogens with decreased susceptibility to ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1999;44(5):621-7.

12. Schedletzky H, Wiedemann B, Heisig P. The effect of moxifloxacin on its target topoisomerases from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1999; 43 Suppl B:31-7.

13. Schmitz FJ, Hofmann B, Hansen B, Scheuring S, Luckefahr M, Klootwijk M, Verhoef J, Fluit A, Heinz HP, Kohrer K, Jones ME. Relationship between ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin and moxifloxacin (BAY 12-8039) MICs and mutations in *grlA, grlB, gyrA* and *gyrB* in 116 unrelated clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1998;41: 41-484.

14. Siefert HM, Domdey-Bette A, Henninger K, Hucke F, Kohlsdorfer C, Stass HH. Pharmaockinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: a comparison in humans and other mammalian species. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl B):69-76.

15. Stass H, Kubitza D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl B):83-90.

16. Tankovic J, Bachoual R, Ouabdesselam S, Boudjadja A, Soussy C-J. *In vitro* activity of moxifloxacin against fluoroquinolone-resistant strains of aerobic gram-negative bacilli and *Enterococcus faecalis*. J Antimicrob Chemother 1999; 43:19-23.